Aus dem II. Anatomischen Institut der Freien Universität Berlin
Direktor: Professor Dr. med. W. Schwarz

Das elektronenmikroskopische Bild des Mesenchyms der Gaumenfalten bei Rattenembryonen (Tag 14 bis 17)

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Beate Neuner geb. Kunzmann

aus Eichenwald

1970

Aus dem II. Anatomischen Institut der Freien Universität Berlin
Direktor: Professor Dr. med. W. Schwarz

Das elektronenmikroskopische Bild des Mesenchyms der Gaumenfalten bei Rattenembryonen (Tag 14 bis 17)

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Beate Neuner geb. Kunzmann

aus Eichenwald

Dekan: Professor Dr. H. Lax

Referent: Professor Dr. Hans-Joachim Merker

Korreferent: Professor Dr. Willy Schwarz

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin.

Promoviert am: 19.2.1970

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
I.	Einleitung	1
II.	Material und Methoden	9
III.	Befunde: Lichtmikroskopie	1o
IV.	Befunde: Elektronenmikroskopie	12
V.	Diskussion	17
VI.	Zusammenfassung	23

Literaturverzeichnis

Lebenslauf

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546513_0067

I. Einleitung

Die primäre Mundhöhle des menschlichen Embryos wird ungefähr in der 8. - 10. Woche durch die Bildung des sekundären Gaumens in ein oberes und unteres Stockwerk unterteilt. Das obere Stockwerk bildet zusammen mit der primären Nasenhöhle die bleibende Nasenhöhle, das untere Stockwerk ist die sekundäre Mundhöhle.

Der sekundäre Gaumen wird aus zwei Bindegewebsfalten gebildet, die ihren Ursprung in der dorsolateralen Wand der Oralkavität haben und abwärts zum Unterkiefer wachsen, indem sie lateral an der Zunge vorbeigleiten. Im weiteren Verlauf der Entwicklung stellen sich die Gaumenplatten transversal (Umlagerung) und dorsal von der Zunge und verbinden sich im vorderen Bereich (anterior) mit dem Nasenseptum und im hinteren Bereich (posterior) direkt miteinander und bilden so das Dach der Mundhöhle.

DURSY (1869) beschreibt als erster die Entstehung des Munddaches und befaßt sich auch mit dem Problem der Umlagerung. Er erkennt, daß die Zunge einen Störfaktor bei der Umlagerung darstellt. Erst nach Zurückziehung der Zunge aus dem Raum zwischen den Falten wird der Weg zur Umlagerung frei. Seit dieser Erstbeschreibung sind die verschiedensten Ansichten über die Mechanik der Gaumenbildung immer wieder diskutiert worden. Bis heute ist aber die Entwicklung des sekundären Gaumens noch nicht in allen Einzelheiten erklärt.

Im folgenden soll ein chronologischer Überblick der wichtigsten Arbeiten gegeben werden.

FUCHS (1911) weist bei der Beurteilung der Gaumenentwicklung auf zwei Fragen hin:

1. Wie wird den Gaumenplatten die Möglichkeit zur Horizontalstellung verschafft?
2. Wie gelangen die Gaumenplatten in die Horizontale?

Eine aktive Muskelkontraktion soll nach Ansicht der älteren Autoren zur Senkung und Bewegung des Unterkiefers nach vorn führen. Die Zunge zieht sich erst unter die eine, dann unter die andere Gaumenfalte zurück, welche gleichzeitig umklappen (HIS, 1901). Außerdem wird auch ein Reflexmechanismus erörtert, der durch den Druck der Gaumenplatten ausgelöst werden soll und zu einer Muskelkontraktion führt, welche eine Senkung der Zunge und des Unterkiefers bewirkt. INOUYE (1912) hält es sogar für wahrscheinlich, daß der Embryo mit seinen Händen beim Senkungsvorgang aktiv nachhilft. Eine Muskelkontraktion ist aber bei Embryonen von 22 - 30 mm SS noch nicht anzunehmen und erst recht kein komplizierter Reflexmechanismus. Die Muskeln differenzieren sich erst nach der Gaumenbildung (FUCHS, 1911; PÖLZL, 1905). Allerdings ist die Zunge früher ausgebildet als die Gaumenfalten, so daß sie bei ihrem Entstehen gezwungen sind, seitlich an den Zungenrändern in die Tiefe zuwachsen (FUCHS, 1911). Die Zunge wächst zunächst im Mundraum stark in die Länge und schmiegt sich dabei dicht der Schädelbasis an. Schließlich hat sie keinen Platz mehr, öffnet durch weitere Ausdehnung und Längenwachstum die Mundhöhle und wächst aus dem Mund heraus. Solche Wachstumsdifferenzen innerhalb der Mundhöhle führen nach SICHER (1915) und PÖLZL (1905) zum Vorschieben des Unterkiefers und der Zunge.

Gibt es schon so unterschiedliche Meinungen zur Frage der Platzbeschaffung, so ist die Frage der Horizontaleinstellung erst recht umstritten. DURSY (1869), HIS (1901), FUCHS (1911), SCHORR (1908) und INOUYE (1912) unterscheiden bei der Aufrichtung der Gaumenfalten äußere Kräfte wie z. B. die Beteiligung der Zunge oder der Kaumuskulatur und innere Kärfte, die in den Gaumenplatten selbst lokalisiert sind. SCHORR (1908) sieht in einer Mesenchymverdichtung am unteren lateralen Rand der Falten die Ursache des Aufrichtungsmechanismus .

PÖLZL (1905) und PONS TORTELLA (1937) sprechen von einer Umgestaltung der Gaumenplatten von der vertikalen in die horizontale Richtung durch ein Zurückbleiben des Wachstums ihrer ventralen Bereiche und gleichzeitig neuem Wachstum von ihrer medialen Ober-

fläche aus, annähernd in Höhe des Zungenrückens. Nach FLEISCHMANN (1937) formen sich die Gaumenfalten mit der allgemeinen Modellierung der Mundhöhle um.

LAZZARO (1940) stellte drei mögliche Arten des Aufrichtungsmechanismus heraus. Einmal kann die Muskulatur der Zunge beteiligt sein, dann kann eine schnelle Drehung der Gaumenfalten durch innere Faktoren bewirkt werden, oder es kommt zu einem Überwachsen in die horizontale Stellung. Er entschied sich für die schnelle Drehung und führte die Embryonen mit einer vertikalen und einer horizontal gestellten Falte als Beispiel für ein schnelles Übergangsstadium bei der Plattendrehung an. Er bemerkte bei seinen Untersuchungen eine Schwellung der Gaumenfalten kurz vor der Drehung, welche durch eine Vermehrung der Interzellularsubstanz im embryonalen Bindegewebe hervorgerufen sein sollte. Die Ursache der Drehung wird als eine Art Erektion beschrieben, nachdem das Hindernis Zunge durch Senken der Mandibula, Hebung des Daches der Mundhöhle und muskuläre Bewegung aus dem Raum zwischen den Gaumenfalten entfernt wurde.

WALKER und FRASER (1956) untersuchten von Neuem das Problem der Bildung des sekundären Gaumens bei drei verschiedenen Mäuserassen und stellten eine genaue Folge der Entwicklungsstadien auf: Die Gaumenfalten nehmen ihren Ursprung anterior dort, wo die Nasengrube sich mit dem oberen Teil der Mundhöhle trifft, und sie enden posterior als freie Knospen. Zu Beginn der Untersuchungen (13. Tag) liegen die medialen Anteile jeder Gaumenplatte in vertikaler Richtung, während sie mehr lateral horizontale Richtung einnehmen. Im anterioren Bereich sind die Gaumenfalten dick, plump und ventromedial gerichtet, posterior erscheinen sie länger und dünner. Die Gaumenplatten bestehen aus einem mesenchymalen Zellverband mit einer ein- bis vierschichtigen Epithelbedeckung.

Das Mesenchym der Platten besteht aus lockeren und differenzierten sternförmigen Zellen, die eine stärkere Kondensation an den caudalen Rändern der Falten aufweisen, besonders in dem Winkel zwischen der Gaumenfalte und dem lateralen Teil des Munddaches.

Während der aktiven Periode des sekundären Gaumenschlusses sind nur wenig zelluläre Differenzierungen des Mesenchym zu erkennen. Weder kollagene noch elastische Bindegewebsfasern sind zu erfassen. Kollagene Fibrillen sind beim Menschen erst ab der 11. Woche, elastische Fasern ab der 16. Woche zu finden (WOOD und KRAUS, 1962; MORIARTY, 1963).

Die Zunge liegt zuerst zwischen den Gaumenfalten, aber später bedingt ein Breitenwachstum der Zunge am posterioren Ende eine Ausdehnung über die Platten, so daß die Zunge am posterioren Ende ventral von den Gaumenfalten liegt. Der Wechsel von vertikaler in horizontale Richtung scheint nach WALKER und FRASER (1956) posterior zu beginnen. Hiermit ist ein Wechsel der Wachstumsrichtung mit einer medialen Protrusion im Bereich des Zungenrückens und einem Zurückbleiben im Wachstum des ventralen Anteils verbunden. Dieser Prozeß schreitet wellenartig nach anterior fort und ist gleichzeitig von einem Mechanismus begleitet, der die Gaumenfalten dorsal zur Zunge bewegt. Manchmal geht die Welle der Aufrichtung an einer Falte schneller voran als an der anderen, so kommt es zu Seitendifferenzen. Dieses Zustandsbild wurde als Beweis der passiven Rolle der Zunge herangezogen. WALKER und FRASER (1956) erkannten keine Anzeichen für eine Senkung der Zunge (wie PETER, 1924; LAZZARO, 194o) oder einen Wachstumsspurt der Mandibula (wie ASLING, 196o) nach Befreiung des Unterkiefers von seiner Position gegen die Brust und folgender Mundöffnung (ZEILER, 1964). Die Lage der Zunge bleibt konstant, nur ihre Form hat sich verändert (CHAMBERLAIN, 1966). Die Seite der Zunge, die der noch vertikalen Falte anliegt, ist dick und lateral zusammengepresst, während die Zunge sich nach der Umlagerung mehr nach lateral ausgedehnt hat.

Die meisten Autoren (COLEMAN, 1965; MORIARTY, 1963; BURDI und FAIST, 1967) nehmen dagegen einen Aufrichtungsvorgang der Gaumenfalten von anterior nach posterior fortschreitend an. POURTOIS (1966) und MORIARTY (1963) berichten von Veränderungen der Morphologie und des initialen Kontaktes bei in vitro Züchtungen von embryonalem Gaumengewebe. Dabei war der erste Kontakt der Platten immer zuerst am distalen Ende erkennbar. Auch das

Fehlen der Zunge (MORIARTY, 1963; ZEILER, 1964) scheint die Art des Gaumenschlusses zu beeinflussen.

Gegen die Meinung von WALKER und FRASER (1956) einer medialen Protrusion und eines ventralen Wachstumsrückschrittes spricht die Rotationstheorie von ASLING (1960), PETER (1924), LAZZARO (1940) und ORBAN (1957), die eine plötzliche Achsenrichtungsänderung zur Folge hat. Ursache dieser schnellen Drehung ist nach LAZZARO (1940) eine Vermehrung der Interzellularsubstanz.

COLEMAN (1965) beschrd bt zwei mögliche Mechanismen der Aufrichtung der Gaumenfalten. Die ventromedial gerichteten, dicken, plumpen, rostral (anterior) gelegenen Gaumenfalten wechseln ihre Achsen zu einer mehr horizontalen Richtung durch Rotation. Die caudalen (posterioren) Gaumenfalten, die dünner und länger sind, zeigen zur selben Zeit eine Vorwölbung an ihrer medialen Oberfläche, die weiter auswächst, und unter Zurückbleiben des ventralen Anteiles der Falte kommt es zur Umformung.

Wenn die Gaumenplatten sich horizontal ausgerichtet haben, wachsen sie aufeinander zu, bis sie Kontakt miteinander bzw. dem Nasenseptum bekommen.

Der initiale Kontakt liegt im Bereich des mittleren rostralen Drittels (FISCHEL, 1929; COLEMAN, 1965). Die Epithelien liegen dicht aneinander, verschmelzen und gehen teilweise zugrunde. Dann kommt es zur wahren Verschmelzung durch mesenchymale Durchwachsung. Nach POURTOIS (1966) dauert das in vivo 24 Stunden. Bei Kultivierung der Gaumenfalten in vitro ist die Zahl der Verschmelzungen abhängig vom Alter des Embryos. Es muß also eine gewisse Zelldifferenzierung oder Reife vorhanden sein.

Aus dem Fehlen der Epithelperlen und Epithelüberreste im weichen Gaumen schlossen BURDI und FAIST (1967), daß die Gaumenplatten des harten und weichen Gaumens bei der Vereinigung in der Mitte zwei verschiedenen Mechanismen unterliegen. Der harte Gaumen wird nach der klassischen Gaumenschlußtheorie gebildet. Der weiche Gaumen wird durch einen

"merging-Mechanismus" geschlossen. Subepitheliale mesenchymale Zentren entlang des posterioren Endes des vorher verschmolzenen harten Gaumens zeigen Aggregation, Proliferation und Migration und führen so zur Obliteration der Gaumenfurche - sowohl in anterio-posteriorer, als auch in inferio-superiorer Richtung. Die Umformung der Furchen im Gesicht wird durch denselben "merging-Mechanismus" erklärt, der zu einem Anwachsen subepithelialer Massen führt. Bei den verschiedenen Mäuserassen ereignet sich der Gaumenschluß meist um den 14. - 15. Tag, bei Rattenembryonen um den 16. Tag.

Wird bei einem lebenden Embryo im geeigneten Alter die Zunge experimentell zwischen den Gaumenfalten entfernt, so bewegen sich die Gaumenplatten innerhalb einer Minute in die Horizontale. Während der normalen Entwicklung ist hierfür ein Zeitraum von drei Stunden nötig, bedingt wahrscheinlich durch den Widerstand der Zunge. Ist der Zungenwiderstand nach ASLING (1960) zu groß, so kommt es zu einer Spaltbildung. Andererseits ist nach ROSS (1967) die Zunge zum vollkommenen Aufrichten der Gaumenfalten nötig, da nach Zungenentfernung nur Zwischenstadien gefunden wurden.

Eine experimentell induzierte Faltenbewegung ist während eines bestimmten Entwicklungsstadiums kurz vor dem Schluß reversibel. Das setzt eine Art Elastizität voraus, und es muß deshalb eine graduelle Verschiebung der maximalen Stabilität von vertikal nach horizontal vor sich gehen.

Nach ATNIP (1963) wird die Aufrichtung durch Oberflächenspannungsänderung hervorgerufen.

Die Aufrichtung könnte auch durch Anspannung eines sich entwickelnden Netzwerkes von elastischen Fibrillen im Faltengewebe zustande kommen (WALKER und FRASER, 1956). Es konnten jedoch im Gaumenfaltengewebe keine elastischen Fasern erfaßt werden (WALKER, 1961; STARK und EHRMANN, 1958). Autoradiographische (WALKER, 1961; LARSSON, 1959; JACOBS, 1964) und histochemische Untersuchungen (JACOBS, 1964; LARSSON, 1960; WALKER, 1961) zeigten, daß saure Mukopolysaccharide im Faltengewebe vorhanden sind, die die Grundlage einer "intrinsic force" sein könnten.

JACOBS (1964) entdeckte eine Korrelation zwischen der Konzentration der sauren Mukopolysaccharide und der Fähigkeit zum Gaumenschluß.

Die Intensität der Toluidinblau-Metachromasie, Hales-Reaktion und Alcian-Blau-Färbung wurden als Kriterien der relativen Konzentration von sauren Mukopolysacchariden im embryonalen Gaumengewebe angenommen. Nur eine geringe Farbreaktion wurde mit den vorher aufgeführten Farben im Faltenmesenchym von 13 Tage alten Mäuseembryonen gefunden. Am 14. Tag stieg die Intensität der Färbung beträchtlich und am 15. Tag (gleichbedeutend bei dieser Mäuserasse mit dem Zeitpunkt des Gaumenschlusses) war die größte Intensität zu finden. Dasselbe Ergebnis wurde bei der Autoradiographie erzielt, die die S_{35} Inkorporation in die Gaumenfalten als Maß des Stoffwechsels der Mukopolysaccharide annimmt.

Chondroitinschwefelsäure kann polymerisieren und eine faserige Masse bilden, die in der Funktion nicht unähnlich den elastischen Fibrillen ist. Es ist aber nötig, daß diese Substanz nicht ihre maximale Stabilität vor der Umlagerung besitzt (WALKER, 1961).

Elektronenmikroskopische Untersuchungen der Morphologie der Falten bei der Bildung des sekundären Gaumens liegen zur Zeit recht wenige vor. WALKER (1961) beschrieb das Mesenchym der Gaumenfalten, welches aus Zellen mit langen Fortsätzen besteht, die eingebettet sind in eine ausgedehnte Matrix von interzellulärer Grundsubstanz. Mitochondrien und eine geringe Menge von granulärem endoplasmatischem Retikulum sind im Cytoplasma zu sehen. Einige cytoplasmatische Fortsätze jeder Zelle treffen sich mit den benachbarten Zellen. Elastische Fasern wurden im Mesenchym der Gaumenfalten nicht gefunden. Auch das orale Epithel zeigt keine speziellen Strukturen, die die Gaumenfaltenverschmelzung bzw. Faltenadhäsion erklären könnten. FARBMAN (1968) untersuchte die Verschmelzung der Gaumenfalten elektronenmikroskopisch genauer, die von anterior nach posterior fortschreitet. (Er macht keinen Unterschied wie BURDI und FAIST ((1967)) zwischen hartem und weichem Gaumen.) Er berücksichtigt dabei jedoch

vorwiegend das Epithel. Nach der Epithelverschmelzung gehen die Epithelzellen zugrunde und werden von Mesenchymzellen und sogar Epithelzellen phagozytiert. Danach kommt es zur mesenchymalen Durchwachsung der beiden aneinander liegenden Falten.

Nach HUGHES (1967) und FARBMAN (1968) ist eine durchlöcherte bzw. fehlende Basalmembran die Voraussetzung für das Zugrundegehen der Epithelzellen und die Verschmelzung der beiden Gaumenplatten; ist sie völlig integer, könnte eine Gaumenspalte resultieren. BARRY (1961) und BURDI und FAIST (1967) berichten von einer intakten Basalmembran bei menschlichen Foeten.

Da das Gebiet der Gaumenentwicklung bisher so wenig elektronenmikroskopisch untersucht worden ist, haben wir es uns zur Aufgabe gestellt, diese Vorgänge im Gaumenfaltenmesenchym der Ratte genauer zu erfassen. Diese Arbeit diente aber auch dazu, den genauen Zeitpunkt des Gaumenschlusses bei einer speziellen Rattenart zu bestimmen, da weitere Untersuchungen mit teratogenen Substanzen folgen sollen.

II. MATERIAL UND METHODEN

Die Embryonen stammten von einem Wistarstamm, der weiter in Inzucht gehalten wurde (CF 68). Der Tag-Nacht-Rhythmus war bei diesen Tieren durch künstliche Beleuchtung umgekehrt, die Temperatur und Feuchtigkeit in den Ställen reguliert. Zur genauen Festlegung der Schwangerschaftsdauer wurden den Rattenweibchen von 7.3o - 9.3o Uhr im Verhältnis 1 : 1 Böcke zugesetzt, und die erfolgte Begattung durch Spermiennachweis im Vaginalausstrich gesichert. Dieser Tag wurde als Tag 1 bezeichnet. Er endet am nächsten Tag 8.oo Uhr. Die Zwischenzeiten können jetzt als volle Tage plus den seit 8.oo Uhr vergangenen Stunden angegeben werden, z. B. 15 Tage plus 8 Stunden. In dieser Arbeit wurden folgende Stadien berücksichtigt: 14 Tage plus 8 Stunden, 15 Tage plus 2, 6, 12 Stunden, 16 Tage plus 2, 6, 12 Stunden, 17 Tage plus 2, 6, 12 Stunden.

Nach Eröffnung des Uterus erfolgte die sofortige Fixierung der Embryonen in toto mit 3 %igem Glutaraldehyd in o,1 M Phosphatpuffer (ph 7,2) für 3 Stunden. Daran schloß sich eine Nachfixierung mit OsO_4 (1 % in Phosphatpuffer), die Entwässerung in der Acetonreihe und schließlich die Einbettung in Mikropal an. Zur besseren Orientierung trennten wir die Hirnbläschen und den Hals vom Kieferbereich. Die resultierende Scheibe mit Ober-/Unterkiefer und Zunge wurde dann als Flacheinbettung in Petrischalen bei 60° polymerisiert.

Die Schnitte wurden hergestellt an LKB-Ultrotomen und nachkontrastiert mit Uranylacetat und Bleicitrat. Die Aufnahmen fertigten wir mit Siemens-Elmiskopen I und I_a bei einer Strahlspannung von 8o kV im Vergrößerungsbereich 2ooo bis 4o.ooo an. Diese Platten

konnten dann bis zu fünffach auf Positivpapier photographisch nachvergrößert werden.

Zur Orientierung im Schnitt ist eine lichtmikroskopische Betrachtung unbedingt erforderlich. Dazu wurden von dem in Mikropal eingebetteten Material etwa 1 µ dicke Schnitte hergestellt (sogenannte Semidickschnitte), die mit 5o %-iger wässriger Giemsalösung mit Boraxzusatz bei 6o° für eine Minute angefärbt wurden. Außerdem lag von dem gleichen Wurf Kontrollmaterial vor, das nach Fixierung in Formol und Einbettung in Paraffin in Serie geschnitten und HE gefärbt wurde.

III. BEFUNDE: LICHTMIKROSKOPIE

Nach den lichtmikroskopischen Befunden der in Paraffin - als auch in Mikropal - eingebetteten Embryonen kann der zeitliche Ablauf des Gaumenschlusses etwa folgendermaßen beschrieben werden:

Zum Zeitpunkt 14 Tage plus 8 Stunden lassen sich die ersten Faltenbildungen an der craniolateralen Wand der primären Mundhöhle erfassen. Bereits im Stadium 15 Tage und 2 Stunden ist die Faltenbildung voll ausgeprägt. Die Form der Falten ändert sich danach nicht mehr wesentlich, obwohl sie laufend an Größe zunehmen. Rostral (anterior) beginnt die Falte nicht allmählich, sondern plötzlich mit einem Absatz. Hier ist die Form der Falten plump und teilweise mehrhöckrig. Die Längsachse ist mehr nach caudal-medial gerichtet. In Serienschnitten wird zur Mitte der Gaumenfalten die Form schlanker. Sie hängen jetzt in direkter caudaler Richtung. Der posteriore Abschnitt wird wieder etwas plumper. Hier verstreichen die Falten allmählich

mit der seitlichen Wand der Mundhöhle. Auffällig sind die Unterschiede in der Zelldichte. Im vorderen plumpen Abschnitt ist die Packungsdichte außerordentlich hoch, nach posterior wird sie geringer. Das Bindegewebe im mittleren Bereich der Falten ist außergewöhnlich locker und entspricht in seinem Aussehen typischem embryonalem Mesenchym.

Zum Zeitpunkt 16 Tage plus 6 Stunden fanden wir zum ersten Mal die einseitige Horizontalstellung einer Falte. Am Tag 16 plus 12 Stunden sind beide Gaumenfalten aufgerichtet, aber zeigen noch keine Zeichen einer Fusion. Tag 17 plus 2 Stunden zeigt weitgehende Verschmelzungserscheinungen im anterioren Bereich. Am Ende des Tages 17 ist die Vereinigung bis auf einige persistierende Epithelinseln vollendet. In weiten Bereichen zeigt das Mesenchym der Falten während der Fusion keine Reaktion. In der medialen Verschmelzungslinie häufen sich jedoch während der Auflösung des Epithels mesenchymale gekörnte Freßzellen. Danach tritt eine leichte Zellvermehrung auf. Nach der Verschmelzung ordnen sich die Mesenchymzellen vorzugsweise parallel zum Mundhöhlendach an und beginnen dann in zunehmendem Maße mit der Faserbildung.

Von weiteren lichtmikroskopischen Befunden soll hier die angedeutete Metachromasie im mittleren Faltenbereich, intrazelluläre Glykogeneinschlüsse an der Faltenbasis und das Fehlen von interzellulären Bindegewebsstrukturen bei der Azan-Färbung erwähnt werden.

IV. BEFUNDE: ELEKTRONENMIKROSKOPIE

Die an der Faltenbildung beteiligten Zellen vom Tag 14 entsprechen typischen embryonalen Mesenchymzellen. Der Kern ist groß, vorwiegend rund und kann einige cytoplasmatische Einstülpungen zeigen. Der Nucleolus ist deutlich ausgeprägt und besteht aus den charakteristischen Bestandteilen, dicht gepackten 4o - 6o Å dicken Filamenten und 15o - 2oo Å großen Granula mit wechselnder Packungsdichte. Das übrige Karyoplasma ist aufgelockert und enthält ebenfalls diese beiden Strukturelemente. Die Form der Zellen ist außerordentlich variabel. Man findet alle Übergänge von abgerundeten Formen ohne jede Fortsätze bis zu bizarren Zellen mit einer Vielzahl unterschiedlich gestalteter Fortsätze. Die Zellen können miteinander in Kontakt stehen, an diesen Stellen laufen die Membranen der benachbarten Zellen ohne Kontinuitätsunterbrechung in einem Abstand von 2oo Å parallel nebeneinander her. Besonders ausgebildete Kontaktstellen wie z. B. Desmosomen oder Tight-Junction lassen sich nicht nachweisen.

Der charakteristische Bestandteil des Cytoplasmas sind die freien Ribosomen, die etwa 15o - 2oo Å groß und vorwiegend in Gruppen angeordnet sind. Solche Ribosomengruppen haben häufig die Form einer Spirale, einer Kette oder eines Haufens und werden als Polysom bezeichnet. Neben diesen freien Ribosomen kommen noch runde bis längliche Mitochondrien vom Cristae-Typ vor. Sie zeichnen sich aus durch unterschiedlich große Cristae-freie Räume und das Fehlen einer elektronenmikroskopisch nachweisbaren Matrix. Außerdem lassen sich noch einzelne und sehr kurze Hohlräume des endoplasmatischen Retikulums mit Ribosomenbesatz, Vesikel,

kleinere Granula, Filamente und Mikrotubuli nachweisen. In vielen Schnitten findet sich ein kleiner Golgi-Apparat in Kernnähe, der aus einigen kurzen, flachen, parallel gepackten Hohlräumen und einem Hof von Vesikeln besteht.

In der folgenden Entwicklung lassen sich vom cytologischen Standpunkt aus zwei Anteile der Gaumenfalte unterscheiden:

In den vorderen Abschnitten, die sich durch eine hohe Zelldichte auszeichnen, finden wir vorwiegend plumpe Zellen mit plumpen Fortsätzen. Die Zahl und die Fläche der Kontaktstellen sind groß, jedoch lassen sich auch hier keine Desmosomen und Tight-Junction nachweisen. Die Feinstruktur des Kernes und des Cytoplasmas hat sich nicht gegenüber den bereits beschriebenen Verhältnissen geändert.

Im hinteren Abschnitt weichen die Zellen auseinander, bilden längere und konusförmige oder schmale Fortsätze aus und formen sich dadurch zu einem retikulären Zellverband. An den Enden der dünnen Fortsätze können Berührungspunkte mit den entsprechenden Stellen der Nachbarzellen gefunden werden. Auch hier sind wieder keine besonders strukturierten Haftstellen nachzuweisen. Die Zellmembran umgibt kontinuierlich die Fortsätze, und am Berührungspunkt läßt sich ein optisch leerer Spalt von etwa 2oo Å erkennen.

Cytologisch herrschen in den Zellen beider Anteile die freien Ribosomen vor, jedoch hat die Länge und die Zahl des endoplasmatischen Retikulums mit Ribosomenbesatz zugenommen. Die übrigen Zellbestandteile, z. B. Mitochondrien, Golgi-Apparat und vesikuläre Strukturen sind nicht deutlich ver-

ändert. Der besonders im locker gepackten Abschnitt außerordentlich breite Interzellularraum enthält keine elektronenmikroskopisch faßbaren Strukturen. Allerdings ist die Basalmembran zu diesem Zeitpunkt unter dem Epithel bereits deutlich ausgeprägt (vgl. BLUNK, 1969).

Dieses morphologische Bild ändert sich am Ende des Tages 15 und am Anfang des Tages 16 nicht wesentlich. Wir können noch immer elektronenmikroskopisch einen vorderen Anteil mit dichter gepackten Zellen und einen hinteren Anteil unterscheiden, in dem die lockere Packung das typische Bild des embryonalen Mesenchyms abgibt. Im vorderen Anteil lassen sich wie in den vorhergehenden Stadien zahlreiche Mitosen darstellen, die sich durch einen Verlust der doppelten Kernmembranen und die dichte Packung des filamentären Chromatinmaterials auszeichnen. Hier sind auch die Kontaktflächen ohne Ausbildung spezieller Haftpunkte gegenüber den punktförmigen Berührungsstellen im hinteren Abschnitt vergrößert. Die Feinstruktur der Kerne und des Cytoplasmas hat sich nicht wesentlich verändert, allerdings hat die Zahl und Größe der endoplasmatischen Hohlräume mit Ribosomenbesatz noch weiter zugenommen. Auch in diesem Stadium lassen sich im interzellulären Raum beider Faltenabschnitte keine interzellulären Strukturen nachweisen.

Am Ende des Tages 16 beginnt die Aufrichtung der Gaumenfalten, die häufig aber nicht auf beiden Seiten synchron erfolgt. Die elektronenmikroskopisch faßbare Form der Zellen, ihre Packungsdichte, die Weite der Interzellularräume und die Kontaktverhältnisse ändern sich dabei nicht wesentlich. Auch die Feinstruktur des großen Kernes mit dem deutlich ausgeprägten Nucleolus und des Cytoplasmas mit den zahlreichen freien Ribosomen

und Hohlräumen des rauhen endoplasmatischen Retikulums zeigt keine Abweichung vom bisher beschriebenen Bild.

Nach dem Verkleben der beiden Epithellagen und der Auflösung dieser medianen Epithelschicht finden sich an diesen Stellen zahlreiche den Monocyten ähnliche Zellen und alle Übergänge bis hin zur typischen Freßzelle. Die Monocyten weisen sich aus durch eine abgerundete Zellform mit keinen oder nur sehr kleinen Fortsätzen. Der Kern ist nierenförmig, seine Gestalt jedoch im elektronenmikroskopischen Bild abhängig von der Schnittebene. In der Kernbucht findet sich ein kleiner Golgi-Apparat, außerdem kommen im übrigen Cytoplasma kurze Hohlräume des endoplasmatischen Retikulums, Mitochondrien, einzelne Vesikel und Vakuolen vor. Diese Zellen können jetzt plumpe Fortsätze bilden mit kleineren Ausstülpungen an der Oberfläche. Dabei nimmt die Menge des Cytoplasmas zu. Es treten vermehrt größere Vakuolen mit elektronendichten Granula auf. Schließlich phagocytieren diese Zellen, nachdem sie sich an oder zwischen das Epithel geschoben haben, Teile der zugrundegehenden Epithelzellen. Solche mesenchymalen Freßzellen enthalten dann große membranbegrenzte Vakuolen, in denen Zelltrümmer, granuläres und homogenes Material sowie Myelinfiguren liegen. Der Golgi-Apparat ist dabei deutlich ausgeprägt, phagocytierende Zellen lassen sich in der Umgebung des sich auflösenden Epithels in größerer Zahl nachweisen. Auch nach dem Verschwinden der letzten Epithelinseln können noch in der Gegend der Verschmelzungszone Anhäufungen solcher Zellen beobachtet werden.

Am Ende des Tages 17 sind keine Reste des Verschmelzungsvorganges mehr vorhanden. In diesem Bereich ordnen sich jetzt die mesenchymalen Zellen in angedeuteten Lagen parallel zum Epitheldach der sekundären Mundhöhle an. Die Form der Zellen wird dabei mehr oder weniger bipolar. Im Cytoplasma vermehrt sich jetzt das rauhe endoplasmatische Retikulum, der Golgi-Apparat vergrößert sich. Im extrazellulären Raum treten die ersten elektronenmikroskopisch faßbaren Strukturen auf. In der Nähe der Zellmembran finden sich feine Filamente mit einer Dicke von 5o - 1oo Å. Etwas weiter entfernt davon liegen typische kollagene Fibrillen, einzeln oder gebündelt, die etwa 15o - 3oo Å dick sind und eine feine Querstreifung mit einer Periodenlänge von 6oo Å zeigen.

Im lateralen Abschnitt der Gaumenplatten hat sich bereits vor dem Schluß eine Verdichtung von Mesenchymzellen herausgebildet. Von diesem Bezirk aus vergrößert sich die Mesenchymverdichtung auch in die Gaumenplatte hinein. Auffällig ist das Vorkommen von Glykogenplaques in diesen Zellen. Hier beginnt die Entwicklung der ersten desmalen Verknöcherungsbezirke. Im Elektronenmikroskop läßt sich dabei eine deutliche Vermehrung des Cytoplasmas erfassen, in dem eine Fülle von Hohlräumen des endoplasmatischen Retikulums entsteht. Gleichzeitig treten im extrazellulären Raum zahlreiche isoliert und unregelmäßig verlaufende oder gebündelte Fibrillen auf. Ohne deutlich Beziehung zu diesen extrazellulären Strukturen folgt dann sehr schnell eine Einlagerung von nadelförmigen Kristallen, wahrscheinlich Calcium-Apatit-Kristalle in Form von Drusen. Im Bereich des harten Gaumens vereinigen sich die knöchernen Bezirke beider Seiten am Tage 2o.

V. DISKUSSION

Im Laufe der letzten Jahrzehnte ist immer wieder versucht worden, das eigentümliche Phänomen der Bewegung der Gaumenfalten, welches sich innerhalb einer sehr kurzen Zeitspanne vollzieht, zu erklären. Zahlreiche Gründe wurden diskutiert. Nach Durchsicht der Literatur handelt es sich erstens um innere Ursachen, d. h. solche, die innerhalb der Gaumenfalten selbst wirksam werden, und zweitens um äußere Gründe, die eine passive Reaktion der Gaumenfalten bedingen.

Als innere Ursachen können zusammengefaßt werden:

(1) Die Tätigkeit eines elastischen Apparates in den Falten (WALKER und FRASER, 1956)

(2) Das Wirksamwerden eines kontraktilen Mechanismus

(3) Turgorschwankungen im Faltenmesenchym (WALKER, 1961; JACOBS, 1964, 1964; LARSSON, 1959, 1960; COLEMAN, 1965; LAZZARO, 1940; PETER, 1924)

(4) Änderungen der Wachstumsrichtung durch Wechsel der Proliferationsrichtung im Epithel oder im Mesenchym (Proliferationsdruck durch Mitoseaktivität) (PÖLZL, 1905; PONS-TORTELLA, 1937; COLEMAN, 1965; SCHORR, 1908; ORBAN, 1957; WOOD und KRAUS, 1962)

Als äußere Ursachen können angeführt werden:

(1) Die sehr alte Ansicht von HIS (1901), nach der eine aktive Manipulation der Hände im Mundbereich vermutet wird (INOUYE, 1912)

(2) Muskelaktivität im Bereich des Unterkiefers und die dadurch bedingte Herabklappung des Unterkiefers und Senkung der Zunge (HIS, 1901)

(3) Wachstums- und Bewegungsvorgänge der Zunge in Richtung nach vorne (FUCHS, 1911)

(4) Erhöhung des Daches der primären Mundhöhle und Wachstum der sich entwickelnden Mandibula (SICHER, 1915; PÖLZL, 1905; PETER, 1924; LAZZARO, 1940)

(5) Lageveränderung des Kopfes im Sinne einer Aufrichtung und der damit bestehenden Möglichkeit zur Unterkieferbewegung (ZEILER, 1964)

(6) Oberflächenspannungsänderungen der Gaumenfalten (ATNIP, 1963)

Aussagen und Wertungen, die die äußeren Faktoren betreffen, können bei der gewählten Methodik nicht gemacht werden. Die Möglichkeit zur besseren morphologischen Darstellung dieser Vorgänge durch die elektronenmikroskopische Technik erlaubt dagegen Aussagen über die oben angeführten inneren Ursachen.

Die Beteiligung von kontraktilen oder elastischen Elementen bei der Faltenaufrichtung müßten durch den elektronenmikroskopischen Nachweis belegt werden können. Die Feinstruktur elastischer Fasern und kontraktiler Zellen ist in vielen Arbeiten bereits beschrieben und gut bekannt. Lichtmikroskopisch dagegen ist der Nachweis dieser Strukturen fast unmöglich: kann doch bereits eine Zelle kontraktil sein, obwohl sie über einen sehr geringen Gehalt an kontraktilen Elementen verfügt, der lichtmikroskopisch nicht sicher nachweisbar ist (KEYSERLINGK, 1968,1969). Ebenso verhalten sich elastische Fasern während der Entwicklung in färberischer Hinsicht sehr unterschiedlich. Hier kann also nur das elektronenmikroskopische Bild beweisend sein (SCHWARZ, 1964; JENSEN und BERTELSEN, 1961). Nach Durchmusterung einer großen Zahl von Präparaten aus verschiedenen Zeitabschnitten kann mit Sicherheit behauptet werden, daß elastische Fasern oder typisch kontraktile Zellen nicht vorhanden sind. Eine ähnliche Ansicht äußerten auch WOOD und KRAUS (1962), WALKER (1961) und STARK und EHRMANN (1958). Eine Aufrichtung mittels solcher mechanischer Kräfte ist deshalb abzulehnen.

Als weitere Möglichkeit, eine Vertikalstellung der Gaumenfalten zu erreichen, sind immer wieder Änderungen des Gewebsturgors und Wachstumsdruck durch Zellteilung diskutiert worden.

Als Ursache für Turgoränderungen im Gewebe könnten sowohl intra- als auch extrazelluläre Mechanismen eine Rolle spielen. Intrazellulär bedingte Turgoränderungen finden sich im sogenannten Turgorgewebe nach SCHAFFER (1930), z. B. in der Chorda dorsalis und bestimmten Fettgeweben. Zellen, deren Feinstruktur auf ähnliche Vorgänge in der Gaumenfalte hinweisen, konnten nicht gefunden werden. Extrazelluläre Turgoränderungen spielen sich fast durchweg in der Grundsubstanz des Bindegewebes ab. Dabei wird Wasser osmotisch oder kolloidosmotisch gebunden. Als aktive Substanzen spielen hier die Mukopolysaccharide eine wesentliche Rolle (GÜNTHER und CARSTEN, 1961). Es handelt sich morphologisch gesehen um vernetzte Fäden unterschiedlicher Länge, d. h. unterschiedlichen Polymerisationsgrades, die ein stark hydratisierbares Gel darstellen. Der Hydratisierungsgrad kann einmal durch qualitative und quantitative Veränderungen des Mukopolysaccharidspektrums sowie durch Polymerisations- und Depolymerisationsvorgänge wechseln; interessanterweise greifen dabei Nebennierenrindenhormone in diese Vorgänge regulierend ein (CARSTEN et al., 1961). Wenn durch Mukopolysaccharide bedingte Turgorschwankungen bei der Formgebung und Aufrichtung der Gaumenfalten eine Rolle spielen sollten, müßte das entsprechende Substrat, d. h. die Mukopolysaccharide, vorhanden sein. Tatsächlich ergab die Anwendung von histochemischen Nachweismethoden (JACOBS, 1964; LARSSON, 1960) und die Autoradiographie (JACOBS, 1964; LARSSON, 1959) positive Ergebnisse. Elektronenmikroskopisch ge-

lingt dagegen ein direkter Nachweis von Mukopolysacchariden mit normalem Polymerisationsgrad in Schnittpräparaten nicht. Es können jedoch aus dem Vergleich mit anderen Mukopolysaccharid-haltigen Geweben gewisse Schlüsse gezogen werden.

Das elektronenmikroskopische Bild der zellarmen hinteren Faltenabschnitte entspricht mit den weiten Interzellularräumen und den sternförmigen Zellen dem Bild des embryonalen gallertigen Mesenchyms. Darüber hinaus enthalten diese Zellen Hohlräume des rauhen endoplasmatischen Retikulums, was als Hinweis auf eine hier ablaufende Proteinsekretion gelten kann. Im Interzellularraum konnten keine kollagenen Fibrillen nachgewiesen werden, so daß eine Kollagenbildung nicht wahrscheinlich ist. Dagegen werden die Mukopolysaccharide immer gemeinsam mit Proteinen in Form eines Komplexes sezerniert. Es liegt deshalb nahe anzunehmen, daß wir elektronenmikroskopisch hier die Synthese und Sekretion der Mukopolysaccharid-Begleitproteine erfassen (SCHWARZ, 1965; SCHWARZ et al., 1964; MERKER, 1964). Das wäre ein weiterer indirekter Hinweis für das Vorhandensein solcher Substanzen im hinteren Abschnitt. Sind sie tatsächlich an der Aufrichtung der Gaumenfalten ursächlich beteiligt, muß angenommen werden, daß dabei die lateralen Abschnitte der hängenden Falten stärker hydratisiert werden bzw. quellen und und so den Faltenverlauf ändern. Das lichtmikroskopische Bild und auch histochemische und elektronenmikroskopische Befunde lassen es durchaus möglich erscheinen, daß im hinteren Abschnitt der Gaumenfalte Turgorveränderungen bei der Faltenaufrichtung eine Rolle spielen.

In den vorderen Abschnitten jedoch ist dieser Mechanismus wenig wahrscheinlich. Hier liegen die Zellen dicht gepackt und sind nur durch schmale Interzellularräume getrennt. Schon elektronenmikroskopisch lassen sich trotz geringer Größe und Dicke des Schnittes Mitosen nachweisen. Dieser Aufbau spricht daher eher für eine Prägung der Faltenform und der Wachstumsrichtung durch einen Proliferationsdruck. Das Bild der dicht gepackten Zellen in diesen vorderen Faltenabschnitten scheint deshalb den Autoren Recht zu geben, die der mitotischen Aktivität eine führende Rolle zuschreiben (PÖLZL, 1905; PONS-TORTELLA, 1936; SCHORR, 1908; ORBAN, 1957; WOOD und KRAUS, 1962). Ungeklärt ist dabei noch die Beteiligung des Epithels an der Regulierung der Wachstumsrichtung. Elektronenmikroskopisch konnten von BLUNK (1969) keine Epitheldifferenzierungen erfaßt werden, die auf eine epitheliale Führungsrolle schließen ließen. Auch die lichtmikroskopische Durchmusterung von Serienschnitten ergab keine Anhaltspunkte einer deutlichen epithelialen Reaktion.

Aus dieser Diskussion ergibt sich, daß offenbar kein einheitlicher Aufrichtungsmechanismus für die gesamte Falte postuliert werden sollte. Es sollte eher eine Kombination angenommen werden, wobei in dem vorderen Bereich aufgrund der Zelldichte der Proliferationsdruck und in den hinteren Bereichen Turgorschwankungen in den weiten Interzellularräumen eine Rolle spielen. Nicht berücksichtigt werden konnte natürlich die Beteiligung der oben erwähnten äußeren Faktoren. Ihnen kann jedoch in Übereinstimmung mit den meisten neueren Autoren nur eine fördernde, keine auslösende Wirkung zugeschrieben werden.

Zu ähnlichen Ergebnissen kam COLEMAN (1965). Auch er vermutet eine Kombination der Faktoren, die die Aufrichtung bewirken. Er unterscheidet sich jedoch von unseren Befunden in einem Punkt: er vermutet eine durch Turgor bedingte Aufrichtung in den vorderen und eine durch Proliferation bedingte Aufrichtung in den hinteren Abschnitten. Wir haben vergeblich versucht, dieses Ergebnis zu reproduzieren. In mehreren kontinuierlichen Schnittreihen zeigte sich der vordere Abschnitt immer plumper und zellreicher, der mittlere und hintere aber schlanker und zellärmer. Vielleicht müssen für diese abweichenden Befunde Stammes- und Spezies-Unterschiede verantwortlich gemacht werden.

Bei der Besprechung der elektronenmikroskopischen Feinstruktur des mesenchymalen Faltenanteils muß zum Schluß die Beteiligung an der Epitheleinschmelzung besprochen werden. Diese Vorgänge zeigen eine deutliche Ähnlichkeit mit den Mesenchymreaktionen beim Erwachsenen. Auchhier treten zuerst monozytoide Zellen auf, die sich durch Aufnahme von Zelltrümmern in typische Bindegewebsfreßzellen umwandeln. Über die Ursache dieser Reaktion kann allein morphologisch nichts ausgesagt werden. Wahrscheinlich ist aber das Zugrundegehen der Epithelzellen induzierend wirksam. Die mesenchymale Abräumreaktion ist so wirkungsvoll, daß 12 bis 2o Stunden nach Beginn nur noch geringe Epithelreste zu finden sind. Diese Befunde beweisen, daß bereits zu diesem Zeitpunkt die Fähigkeit zur Phagozytose und zur Bildung lysosomaler Enzyme voll ausgebildet ist. Die Vorgänge der Epitheleinschmelzung sollten auch bei der Diskussion der Spaltenentstehung berücksichtigt werden. Zweifellos ist hier noch die Rolle der persistierenden Grenzschichten zu wenig bekannt.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Das Mesenchym der Gaumenfalten wurde bei Rattenembryonen eines Wistarstammes von 14 Tagen plus 8 Stunden bis 17 Tagen plus 12 Stunden untersucht. Nach Entfernung aus dem Uterus wurden die Embryonen in toto mit 3 %-igem Glutaraldehyd in o,1 M Phosphatpuffer für 3 Stunden und dann mit OsO_4 (1 % in Phosphatpuffer) fixiert, in der Acetonreihe entwässert und zur besseren Orientierung als Oberkiefer-Unterkiefer-Zungenpräparat flach in Mikropal eingebettet. Die Dünnschnitte wurden an LKB Ultrotomen hergestellt, mit Uranylacetat und Bleicitrat nachkontrastiert und in Siemens Elmiskopen I und I_a aufgenommen.

Am Tag 14 plus 8 Stunden kann man die ersten Faltenbildungen an der craniolateralen Wand der primären Mundhöhle erfassen, am Tag 15 plus 2 Stunden ist die Form der Gaumenfalten voll ausgebildet und nimmt nur noch an Größe zu. Der rostrale (anteriore) Anteil der Falte ist plump und teilweise mehrhöckig und nach caudal-medial gerichtet. Der caudale (posteriore) Abschnitt ist schlanker und nach caudal gerichtet. Sowohl lichtmikroskopisch als auch elektronenmikroskopisch fällt die hohe Packungsdichte der typischen embryonalen Mesenchymzellen im rostralen Anteil und die geringe Zelldichte im caudalen Abschnitt auf. Die Zellen im rostralen Abschnitt sind plump und haben plumpe Fortsätze mit einer großen Zahl von Kontaktstellen. Im caudalen Abschnitt weichen die Zellen auseinander und bilden längere schmale Fortsätze in weiten Interzellularräumen. Die Mitoseaktivität ist höher im vorderen Anteil der Gaumenfortsätze. Ein Charakteristikum des Cytoplasmas sind die freien Ribosomen. Interzelluläre Strukturen sind nicht nachweisbar.

Am Ende des Tages 16 beginnt die Aufrichtung der Gaumenfalten, die elektronenmikroskopisch faßbare Form der Zellen, ihre Packungsdichte, die Weite der Interzellularräume und die Kontaktverhältnisse ändern sich nicht wesentlich; nur die Zahl und Größe der endoplasmatischen Hohlräume mit Ribosomenbesatz hat zugenommen. Nach Verkleben der beiden Epithellagen und Auflösung der medianen Epithelschicht treten mesenchymale Freßzellen auf, die die Epithelreste phagozytieren.

Am Ende des Tages 17 sind keine Epithelüberreste mehr vorhanden, und die Mesenchymzellen ordnen sich parallel zum Epitheldach der sekundären Mundhöhle an. Es treten im Extrazellularraum die ersten faßbaren Strukturen (Fibrillen) auf. Aufgrund des morphologisch unterschiedlichen Bildes der rostralen und caudalen Faltenanteile werden zwei verschiedene Aufrichtungsmechanismen diskutiert:

Im vorderen Anteil scheint der Proliferationsdruck eine Rolle zu spielen, im hinteren Abschnitt dagegen führen vermutlich Turgorschwankungen in den weiten Interzellularräumen zur Aufrichtung der Gaumenfalte.

LITERATURVERZEICHNIS

ASLING, C.W.; NELSON, M.M.; H.L. DOUGERTY; WRIGHT, H.V.; EVANS, J.M.:
The development of cleft palate resulting from maternal pteroyl-glutamic (folic) acid deficiency during latter half of gestation in rats, in: Surg.Gynec.Obstet. 111, 19 - 28 (1960)

ATNIP, R.L.:
The role of surface tension in experimentally induced elevation of embryonic palatal shelves, in: Anat.Rec.145, 308 (1963)

BARRY, A.:
Development of branchial region of human embryos with special reference to the fat of epithelia. Congenital anomalies of the face and associated structures. Ed. by S. Pruzansky, Charles C. Thomas co., Springfield, pp. 46 - 62 (1961)

BLUNK, M.:
Elektronenmikroskopische Untersuchungen am Epithel der Gaumenfortsätze von Rattenembryonen (Tag 14 - 15), Doktorarbeit FU Berlin 1969

BURDI, A.R.; FAIST, K.:
Morphogenesis of the palate in normal human embryos with special emphasis on the mechanisms involved. Amer.J.of Anat.120,149-160 (Jan. 1967)

CARSTEN, P.M.; MERKER, H.J.; GÜNTHER, The.:
Über den Einfluß von Nebennierenrindenhormonen auf Fibrillen und Kittsubstanz der Haut.
Z.Naturforsch.16 b, 678-683 (1961)

CHAMBERLAIN, J.G.:
Development of cleft palate induced by 6 - aminonicotinamide lat in rat gestation.
Anat.Rec.156, 31 - 39 (Septemb.1966)

COLEMAN, R.D.:
Development of the rat palate.
Anat.Rec.151, 107 - 117 (Feb.1965)

DURSY, E.:
Zur Entwicklungsgeschichte des Kopfes des Menschen.
Universitätsverl. Tübingen 1869

FARBMAN, A.I.: Electron mikroskope study of palate fusion in mouse embryos. Develop.Biol.18, 93 - 116 (1968)

FISCHEL, A.: The development of man, Springer Berlin (1929), p. 519

FLEISCHMANN, A.: Neue Erfahrungen über Gesichtsspalten beim Menschen und Tier. Lit.-Ber.Phys.med.Soz.,Erlangen 69, 315 - 324 (1937)

FUCHS, H.: Über korrelative Beziehungen zwischen Zungen- und Gaumenentwicklung der Säugetierembryonen nebst Beachtung der Erscheinungsformen in progressiver und regressiver Entwicklung. Ztschr.f.Morphol.und Anthrop. Bd.13, Stuttgart 1911,S. 97 - 130

GÜNTHER, Th.; CARSTEN, P.M.: Über die Löslichkeit von Kollagen in Abhängigkeit von Nebennierenrindenhormonen. Die Naturwissenschaften 48,699 (1961)

HIS, W.: Beobachtungen zur Geschichte der Nasen- und Gaumenbildung beim menschlichen Embryo. Abh. d. sächs.Akad.der Wiss.Math.-Phys.Kl.26 (1901)

HUGHES, L.V. et al: Prenatal development of the rat palate J.Dent.Res. 46, 373-379 (Mar.April 1967)

INOUYE, M.: Die Entwicklung des sekundären Gaumens einiger Säugetiere. Anat.Hefte 45,265-327 (1912)

JACOBS, R.M.: S^{35} liquid-scintillation count analysis of morphogenesis and teratogenesis of the palate in mouse embryo. Anat.Rec.150,271-278 (1964)

Histochemical study of morphogenesis and teratogenesis of the palate inmouse embryos. Anat.Rec.149, 691 - 697 (Aug.1964)

JENSEN, J.G.; BERTELSEN, S.: Histochemical studies on elastic membranes of fetal human aortae. Acta Path.Microbiol.Scand.51,3 (1961)

KEYSERLINGK, D.Graf: Kontraktilität und Ultrastruktur Glycerin - extrahierter Fibroblasten aus der Gewebekultur. Protoplasma 67,391-4o6 (1969)

KEYSERLINGK, D.Graf; SCHWARZ, W.: Feinstruktur des kontraktilen Systems in Fibroblasten. Naturwiss. 55, 549 (1968)

LARSSON, J.S.; BOSTRÖM, H.; CARLSÖÖ, S.: Studies on the closure of the secondary palate. I Autoradiographic study in the normal mouse embryo. Exp.Cell Res. 16,379 (1959)

LARSSON, K.S.: Studies on the closure of the secondary palate. II. Occurence of sulpho-mucopolysaccharides in the palatines processes of the normal mouse embryo. Exp.CellRes.21, 498 - 5o3 (Dec.196o)

LAZZARO, C.: Sul mechanismo di chiusura del palato secondario. Monit.Zool.Ital.51, 249-265 (194o)

MERKER, H.J.: Die Veränderungen der Rattenvagina im Cyclus und unter experimentellen Bedingungen. Habilit.Schr.1964 an der FU Berlin

MORIARTY, T.M. et al: The development in vitro and in vivo of fusion of the palatal processes in rat embryos. J.Embryol.Exp.Morph.11, 6o5 - 619 (Sep. 1963)

ORBAN, B.J.: Oral Histology and Embryology. C.V.Mosby Co., St.Louis, 4th ed., chap. 1, pp 17 - 33 (1957)

PETER, K.: Die Entwicklung des Säugetiergaumens. Ergebn.Anat.Entwickl.Gesch.25, 448-564 (1924)

PÖLZL, A.: Zur Entwicklungsgeschichte des menschlichen Gaumens. Anat.Hefte 27, 245-281 (19o5)

PONS TORTELLA, E.: Zur Entwicklung der Form und Muskulatur der Zunge beim Menschen. Ztschr.f.Anat. 1o5, 72-78 (1936)

POURTOIS, M.: Onset on the acquired potentiality for fusion in the palatal shelves of rats.
J.Embry.Exp.Morph.16, 171 - 182 (Aug. 1966)

ROSS, L.M.; WALKER, B.E.:
Movement of palatal shelves in untreated and teratogen treated mouse embryos.
Amerj. J.Anat.121, 5o9 - 521 (1967)

SCHAFFER, J.: Das Stützgewebe.
Möllendorffs.Hdb. mikr.Anat.2.Bd., 2.T., 1 - 36o (193o)

SCHORR, G.: Zur Entwicklungsgeschichte des sekundären Gaumens einiger Säugetiere und beim Menschen.
Anat.Hefte 36, 84 - 97 (19o8)

SCHWARZ, W.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen über die Bildung elastischer Fasern in der Gewebekultur.
Z.Zellforsch.63,636-643 (1964)

- Fibrillogenese und Bildung der elastischen Fasern.
Arch.Biol. (Liege) 75,369-37o (1965)

SCHWARZ, W.; MERKER, H.J.; KUTZSCHE, A.:
Elektronenmikroskopische Untersuchungen an verfetteten Fibroblastenkulturen nach verzögerter Umsetzung.
Z.Zellforsch.64, 8o4 - 812 (1964)

SICHER, H.: Die Entwicklung des sekundären Gaumens.beim Menschen.
Anat.Anz.47, 445 - 562 (1915)

STARK, R.B.; EHRMANN, N.A.:
Development of the center of the face with particular reference to surgical correction of bilateral cleft lip.
Plast.Reconstr.Surg.21, 177-192 (1958)

WALKER, B.E.; FRASER, F.C.:
Closure of the secondary palate in three strains of mice.
J.Embryol.Exp.Morph.vol.4, 176 - 18[illegible] (June 1956)

WALKER, B.E.: The association of mucopolysaccharides with morphogenesis of the palate and other structures in mouse embryo.
J.Embryol.Exp.Morph.9, 22-31 (1961)

WOOD, P.J.; KRAUS, B.S.:

Prenatal development of the human palate. Some histological observations.
Arch.Oral Biol.7, 137-150 (Mar./April 1962)

ZEILER, K.B.; WEINSTEIN, S.; GIBSON, R.D.:

A study of the morphology and the time of closure of the palate in the albino rat.
Arch.Oral Biol. 9, 545 - 554 (Sept./Oct.1964)

Abb.1a: Übersichtsbild eines Querschnittes in Höhe der Augen

Abb.1b: Plumpe Falte aus dem vorderen (anterioren) Bereich

Abb.1c: Schlanke Falte aus dem mittleren Bereich

Abb.1d: Etwas plumpere Falte aus dem hinteren Bereich

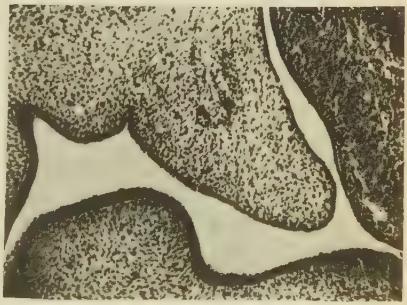
Abb.1e: Epithelreste nach der Vereinigung

Abb.1f: Leichte Mesenchymverdickung im Bereich der Verschmelzungslinie

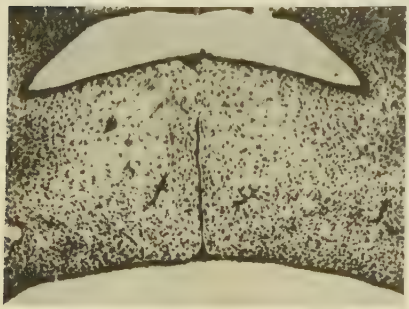
a

b

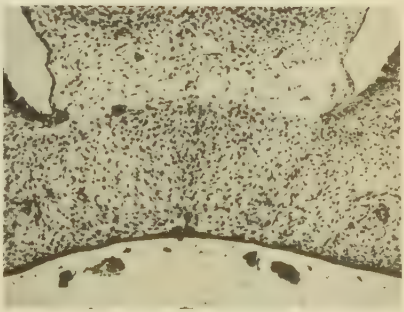
c



d



e



f

Abb. 2:

Rattenembryo vom Tag 16 abends.

Übersichtsbild der Faltenspitze aus dem zellarmen mittleren Bereich. Epithel (E) zweischichtig, Mesenchymzellen (M) mit zahlreichen unterschiedlich langen und breiten Fortsätzen, große Interzellularräume (I) ohne elektronenmikroskopisch sichtbare Struktur.
Vergr. 1 : 7.000

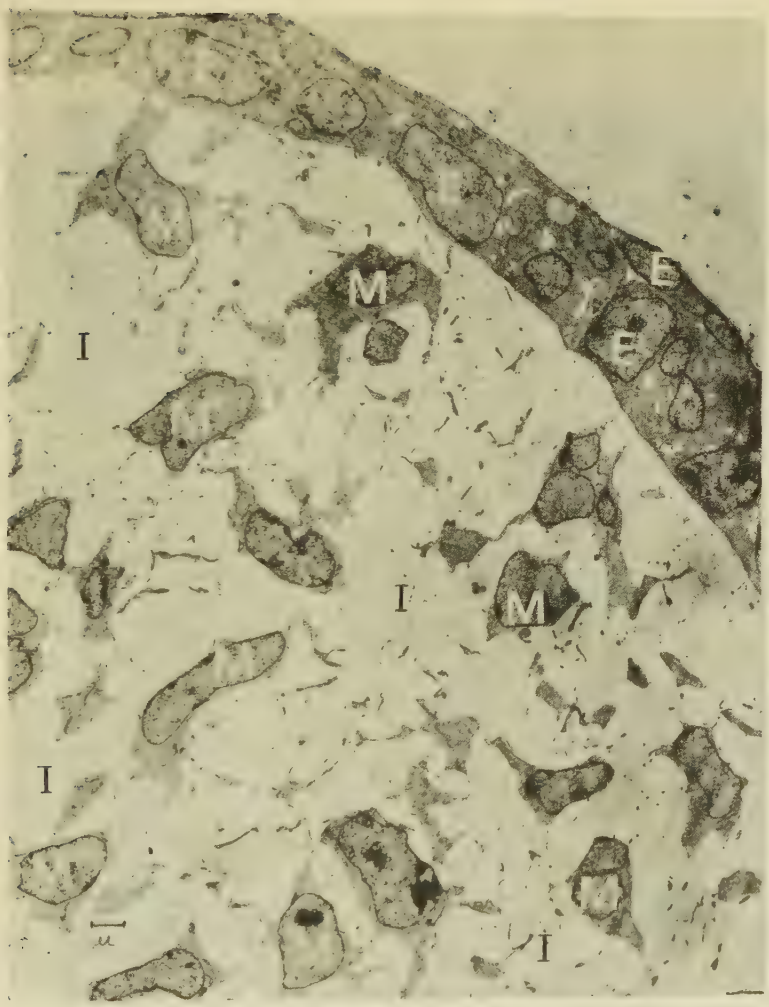

M
I
I
M
I
I
μ

Abb. 5:

Rattenembryo vom Tag 16 früh.

Übersichtsbild vom zentralen Bereich des Faltenmesenchyms im mittleren zellärmeren Abschnitt. Mesenchymzellen (M), weite Interzellularräume (I) ohne fibrilläre Strukturen. Vergr. 1 : 7.000

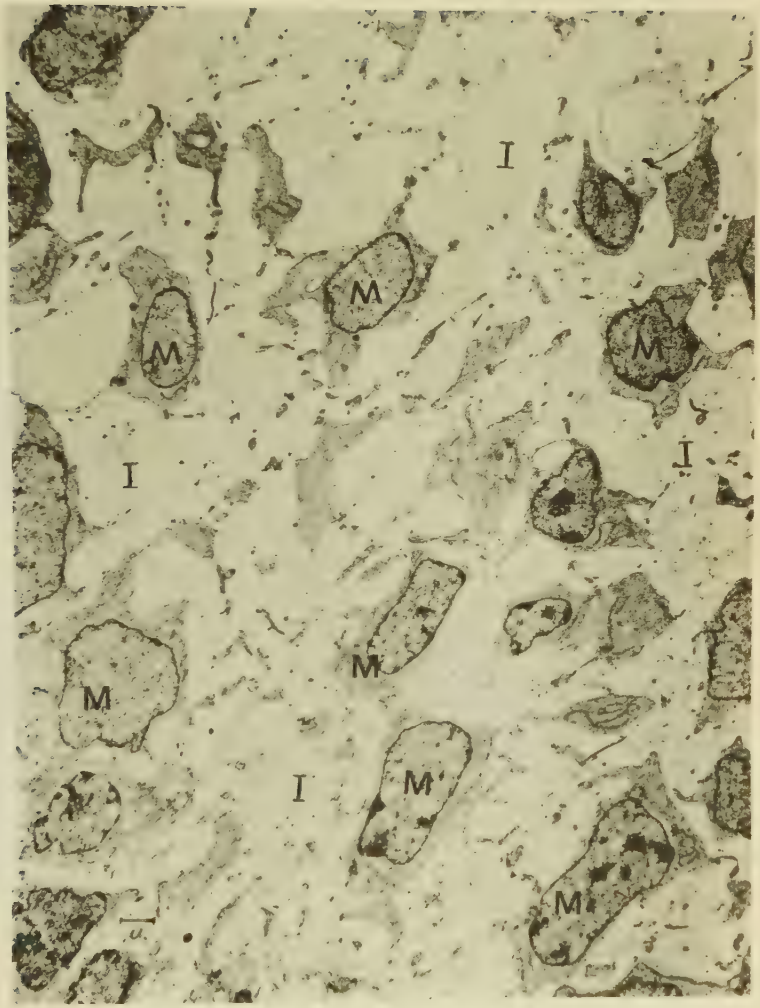

I
M
M
M
I
I
M
M
I
M
M
1 u.

Abb. 4:

Rattenembryo vom Tag 16 früh.

Höhere Vergrößerung einer Mesenchymzelle aus einem zellärmeren Abschnitt der Falte mit vielen freien Ribosomen (O),rauhem endoplasmatischen Retikulum (eR),Mitochondrien (Mi), (N) Nucleus. Im Interzellularraum einige granuläre Plaques (⟶), keine fibrillären Strukturen. Vergr. 1 : 49.000

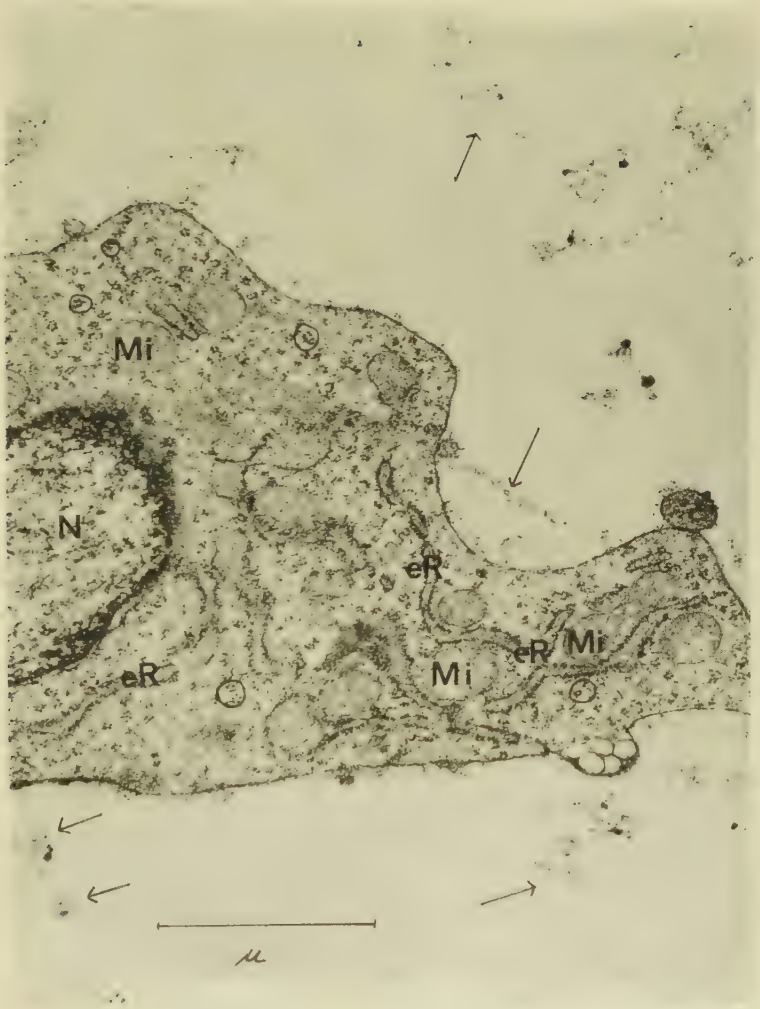

Mi
N
eR
eR
Mi
eR
Mi
μ

Abb. 5:

Rattenembryo vom Tag 16 abends.

Übersichtsbild eines zellreichen anterioren Faltenabschnittes mit einem Schrägschnitt durch das Epithel (E),dicht gepackten Mesenchymzellen (M),einer Kapillare (K) und einer Mitose (Mt). Interzellularräume (I) optisch leer.Basalmembran angedeutet sichtbar (⟶). Vergr. 1 : 7.000

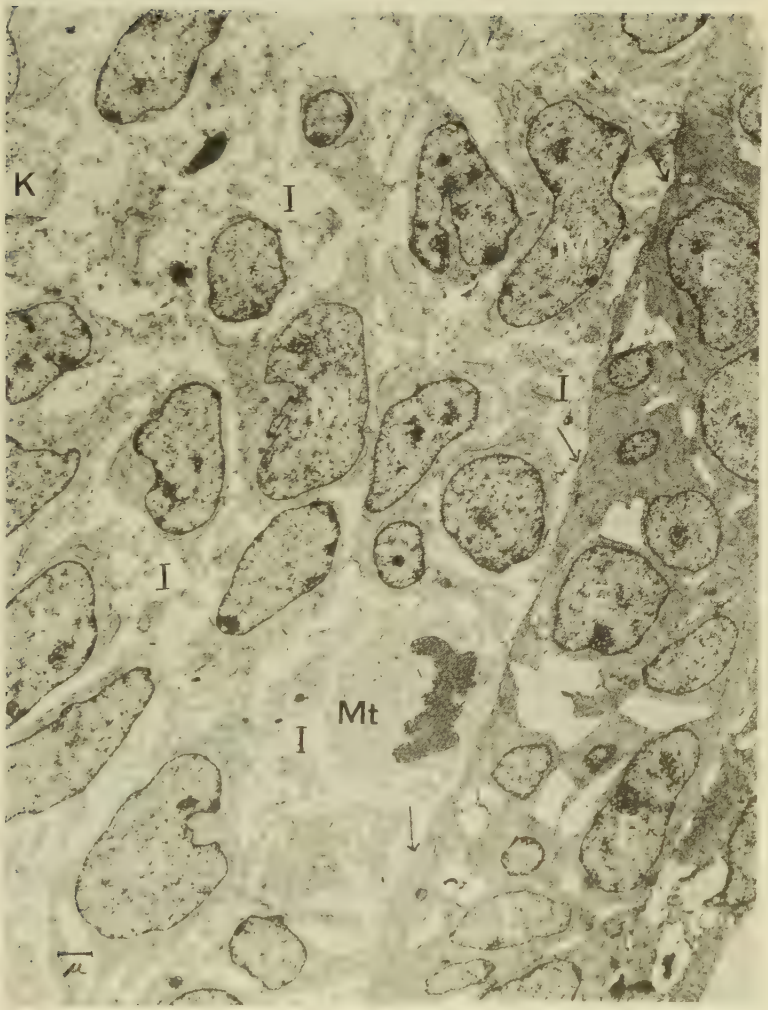

K
I
I
I
I
Mt
μ

Abb. 6:

Rattenembryo vom Tag 16 abends.

Höhere Vergrößerung aus dem Epithel (E) - Mesenchymgebiet (M). Mesenchymzellen mit zahlreichen freien Ribosomen (O) und rauhem endoplasmatischen Retikulum (eR). Der Interzellularraum (I) ist weitgehend leer, (BM) Basalmembran. Vergr. 1 : 17.5oo

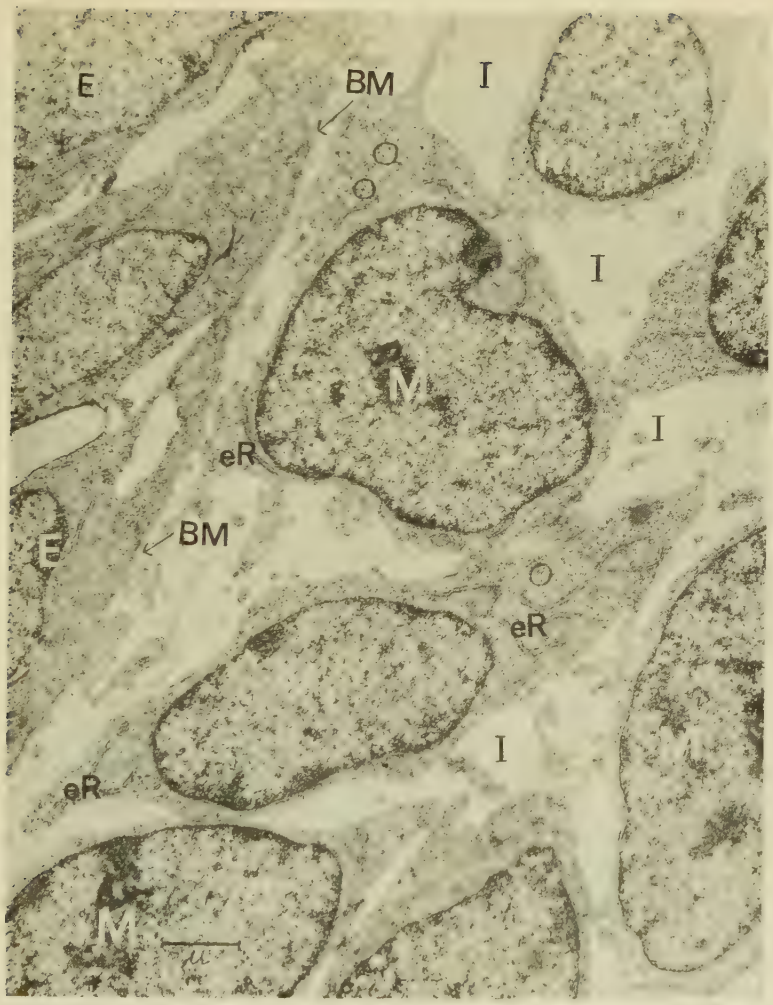

E
BM
I
I
M
I
eR
E
BM
eR
I
eR
M

Abb. 7:

Rattenembryo vom Tag 15.

Beispiel von Filamentstrukturen (-->) im Interzellularraum des Faltenmesenchyms. Zellen mit reichlich freien Ribosomen (O), (N) Nucleus, (No) Nucleolus. Vergr. 1 : 38.5oo

No
μ

Abb. 8:

Rattenembryo vom Tag 14 plus 14 Stunden.

Mesenchymzellen (M) aus der Faltenbasis mit starker Glykogenbeladung (G), (I) Interzellularraum. Vergr.: 1 : 21.000

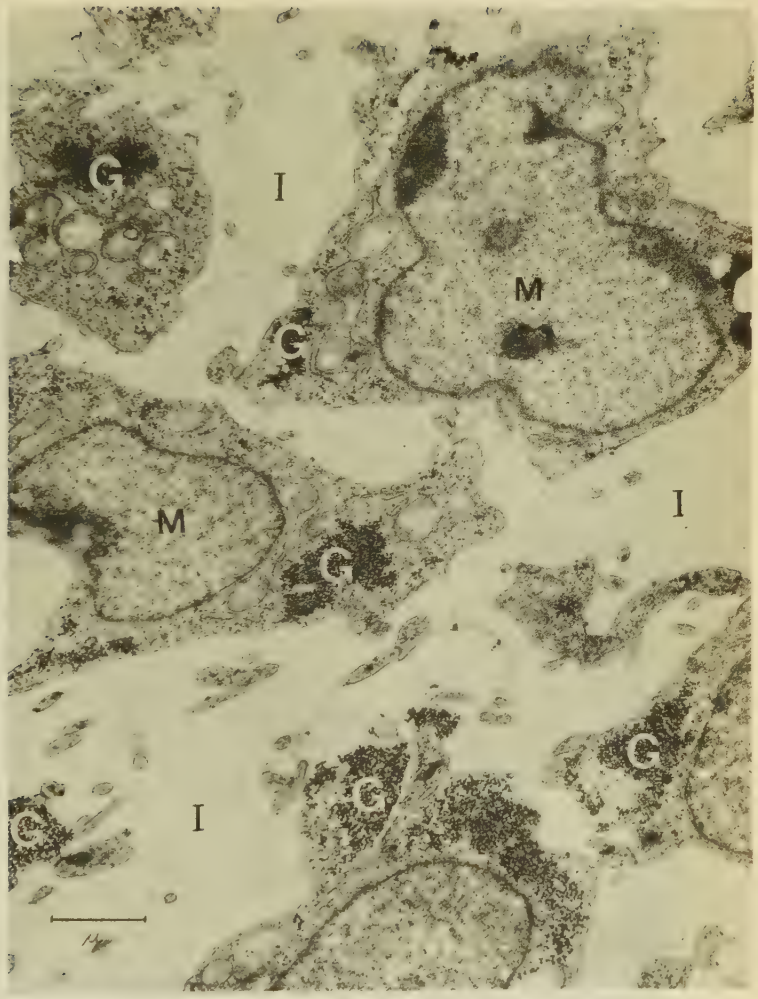

G
I
M
G
M
I
G
G
I
G
G
1μ

Abb. 9:

Rattenembryo vom Tag 16 abends.

Monocytenähnliche Zelle (Mo) zwischen Zellen des Faltenmesenchyms (M), zahlreiche Mesenchymzellfortsätze. Vergr. 1 : 21.000

M
Mo
μ

Abb. 1o:

Rattenembryo vom Tag 17.

Mesenchymale Freßzelle (MF) mit Einschlüssen = Phagolysosomen (P) im epithelnahen Bereich während der Epitheleinschmelzung, (K) Kapillare mit Erythrocyt, (M) Mesenchymzelle, (Mt) Mitose einer Mesenchymzelle, (B) blasige Gebilde im Interzellularraum. Vergr. 1 : 1o.5oo

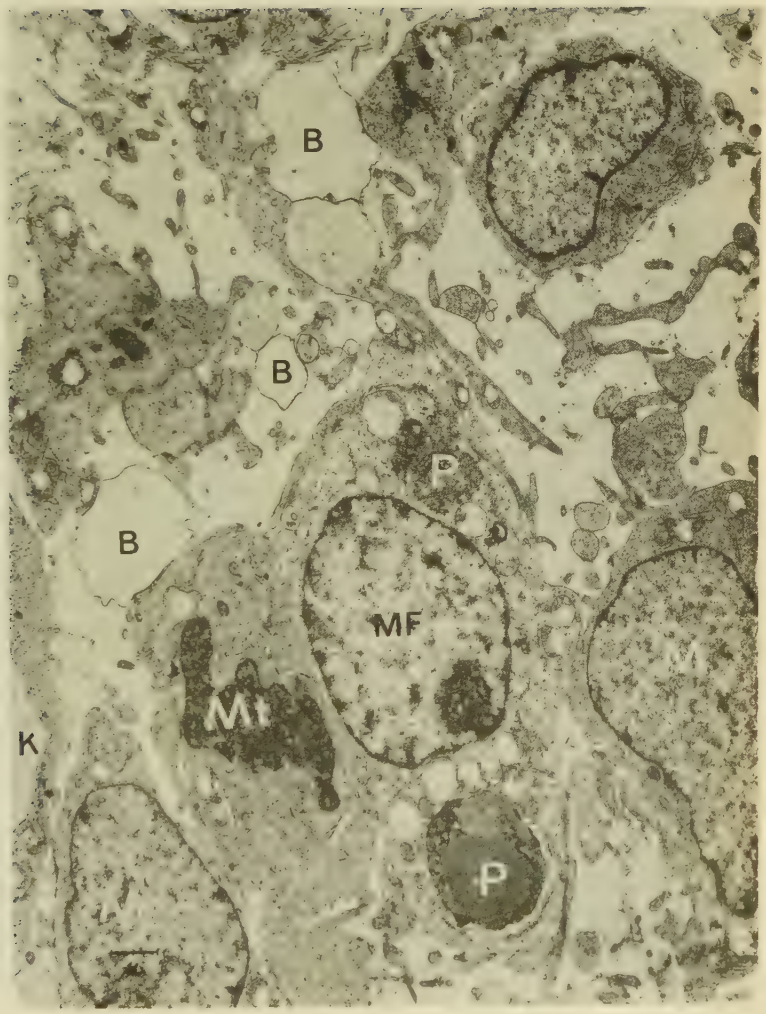

B
B
B
P
MF
M
Mi
K
P

Abb. 11:

Rattenembryo vom Tag 17.

Mesenchymale Freizellen (F_1 - F_4) mit zahlreichen Phagolysosomen (x) neben dem einschmelzenden Epitnel (E) mit Cytolysosomen (C), (L) = Kittlinie. Vergr. 1 : 10.500

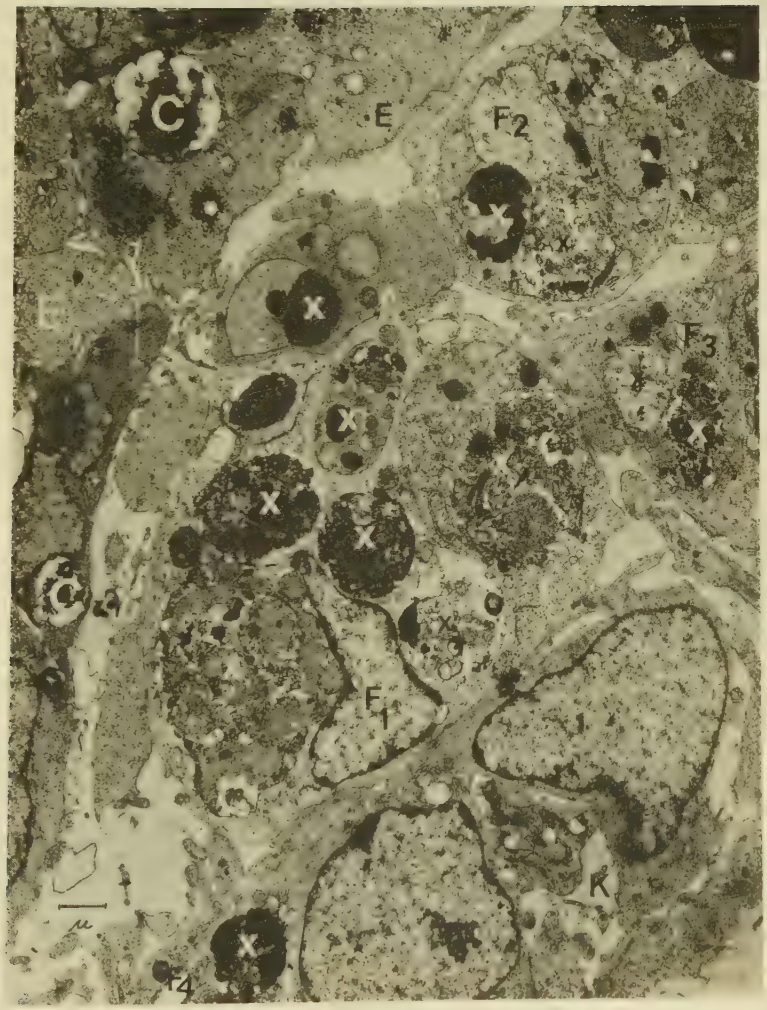
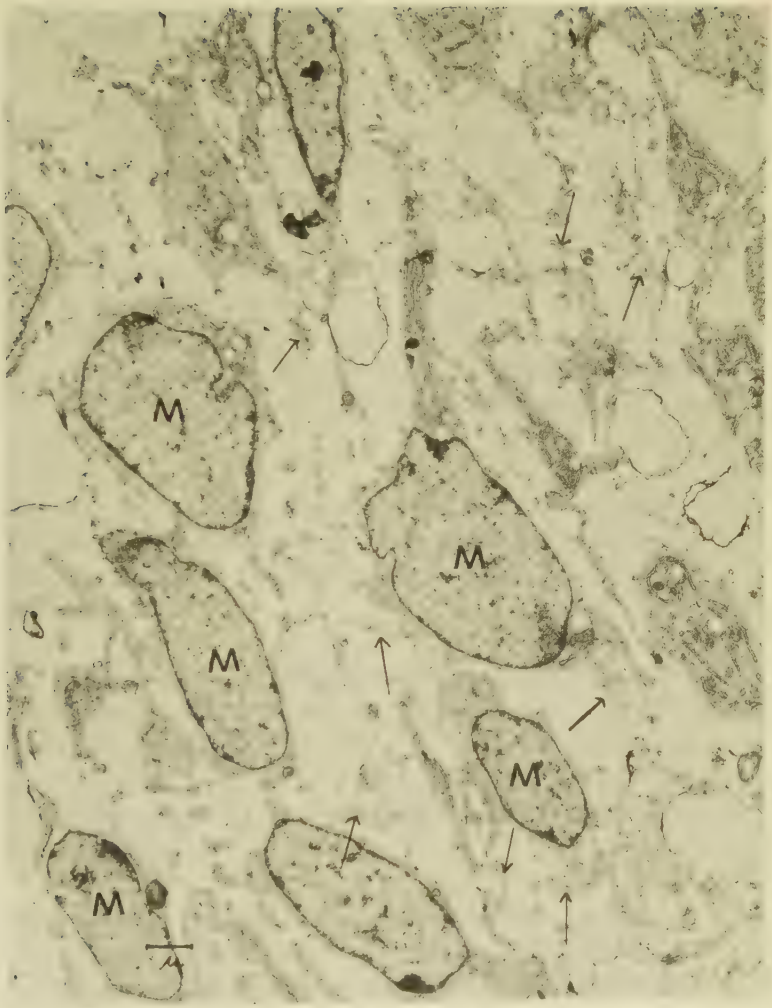

C
E
F2
x
x
x
F3
x
x
x
x
C
F1
K
x
F4
μ

Abb. 12:

Rattenembryo vom Tag 17.

Bereich des Faltenmesenchyms mit Beginn der Fibrillenbildung. Zahlreiche Quer-, Längs- und Schrägschnitte durch kleine Fibrillenbündel (⟶) im Interzellularraum zwischen den Mesenchymzellen (M). Vergr. 1:1o.5oo


M
M
M
M
M

LEBENSLAUF

Am 3. Juni 1944 wurde ich, Elwiere Beate Neuner geb. Kunzmann, als Tochter des Zahnarztes Anton Kunzmann und seiner Ehefrau Gertrud geb. Lehmann in Eichenwald/Schlesien geboren.

Nach der Flucht meiner Mutter aus Schlesien nahm die Familie ihren neuen Wohnsitz 1946 in Berlin. Von September 1950 - Ostern 1956 besuchte ich die Rheingauschule, ab Ostern 1956 das Rheingau-Gymnasium, an dem ich im Februar 1963 meine Reifeprüfung bestand.

Im Mai 1963 begann ich mit dem Studium der Zahnheilkunde an der Freien Universität Berlin. Nach dem 5. Semester legte ich im Oktober 1965 das Physikum ab.

Im Wintersemester 1965/66 war ich an der Universität München immatrikuliert. Im Sommersemester 1966 setzte ich mein Studium an der Freien Universität Berlin fort, bestand am 26. 7. 1968 die Zahnärztliche Prüfung und erhielt am 21. August 1968 die Bestallung als Zahnärztin.

Am 12. 10. 1968 heiratete ich den Zahnarzt Dr. Wilhelm Neuner. Seit November 1968 bin ich als Assistentin in einer zahnärztlichen Praxis tätig.

Druck: Dissertationsdruckstelle, 1 Berlin 33